

Mikroemulzioni sistemi – osobine i primena kao nosača lekovitih supstanci

Ljiljana Đekić*, Marija Primorac

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, Beograd

Kratak sadržaj

Tokom poslednjih trideset godina intenzivno se istražuju mogućnosti za primenu koloidnih vehikuluma tipa mikroemulzija za isporuku lekovitih supstanci na odgovarajuće mesto u organizmu. Najveći naponi uloženi su na polju istraživanja peroralne, dermalne/transdermalne, okularne i parenteralne isporuke lekova iz mikroemulzija. Raznovrsna primena ovih sistema zasniva se na njihovim jedinstvenim karakteristikama: termodinamička stabilnost, dinamički karakter i heterogenost mikrostrukture, izuzetno (ultra) nizak međupovršinski napon, velika međupovršina i značajan kapacitet za solubilizaciju/rastvaranje hidrosolubilnih i liposolubilnih lekovitih supstanci. Generalizovana zapažanja u sprovedenim istraživanjima ukazuju na efikasnost mikroemulzija tipa ulje u vodi (U/V), voda u ulju (V/U) i bikontinuiranih mikroemulzija, kao i samo-mikroemulgujućih sistema za isporuku lekova (eng. *Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems – SMEDDS*), u smislu poboljšavanja biološke raspoloživosti slabo rastvorljivih i/ili slabo permeabilnih lekova. Osim toga, mikroemulzije se upotrebljavaju kao reakcioni medijumi za dobijanje nanočestičnih nosača za lekovite supstance tipa čvrstih lipidnih nanočestica (eng. *Solid Lipid Nanoparticles – SLN*) i polimernih nanočestica, kao i za nanoinžinering slabo rastvorljivih lekovitih supstanci.

Ključne reči: mikroemulzioni sistemi za peroralnu, dermalnu/transdermalnu, oftalmološku ili parenteralnu isporuku lekova, SMEDDS, čvrste lipidne nanočestice, nanoinžinering lekova, polimerne nanočestice

*Autor za korespondenciju: e-mail: ljiki@pharmacy.bg.ac.yu

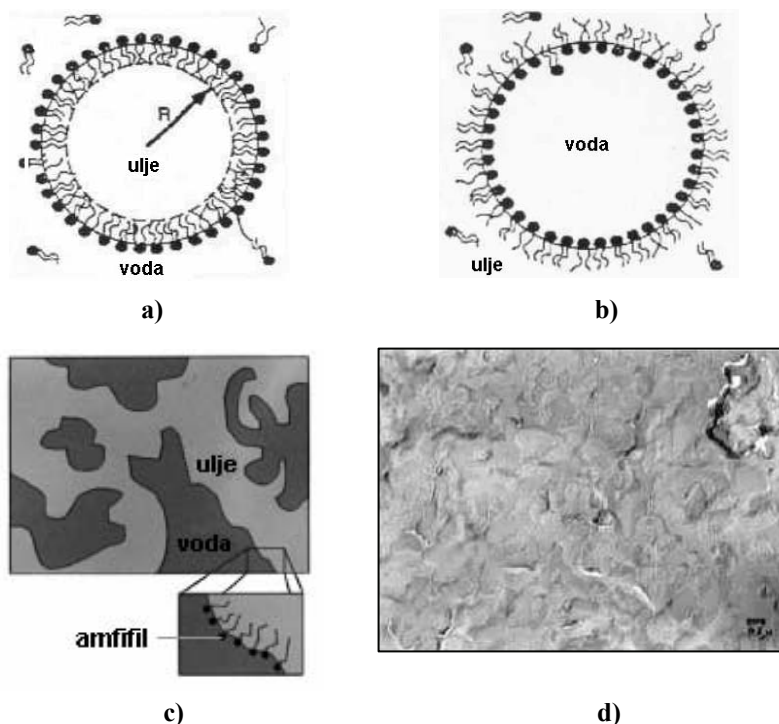
Mikroemulzije su više od šest decenija predmet osnovnih istraživanja. Takođe, ovi sistemi imaju raznovrsnu primenu u farmaceutskoj industriji, kao i u brojnim drugim industrijskim granama (tercijarna eksploatacija nafte, poljoprivredna, prehrambena, tekstilna, hemijska i kozmetička industrija) (1). U okviru obimnog naučno-istraživačkog rada, utvrđeno je da mikroemulzioni sistemi mogu biti upotrebljeni kao vehikulumi/podloge sa značajnim potencijalom za isporuku različitih lekovitih supstanci, a formulacije ovog tipa se već nalaze na tržištu lekova kao komercijalno dostupni preparati (2,3). Koloidni sistemi tipa mikroemulzija imaju i indirektan značaj u farmaciji jer su razvijene i patentirane metode u kojima se oni upotrebljavaju za dobijanje nanočestičnih nosača farmakološki aktivnih supstanci (4-6). Sposobnost mikroemulzija da se ponašaju kao vehikulumi za isporuku lekova ili sintezu nanočestica proističe iz specifičnih karakteristika njihove strukture i fizičko-hemijskih osobina (2-7).

Pojam, struktura i osobine mikroemulzija

Mikroemulzije su koloidni sistemi koji se sastoje od vodene faze, uljane faze i površinski aktivnih supstanci, pri čemu su fizičko-hemijske osobine sastojaka i njihove koncentracije tako usklađene da se, na datoj temperaturi, oni mešaju spontano i obrazuju jednofazne, homogene, termodinamički stabilne sisteme (*Winsor IV sistemi* ili *jednofazne mikroemulzije*) (7-9). Jednofazne mikroemulzije su izotropne transparentne tečnosti niskog viskoziteta, tako da su prema izgledu vrlo slične rastvorima (10). U tom kontekstu su ovi sistemi tretirani sve do 1990-tih godina kada je pojam mikroemulzija redefinisana na osnovu saznanja o njihovoj mikrostrukturi (11,12). Na mikroskopskom nivou to su heterogeni sistemi i identifikovana su tri osnovna tipa strukture mikroemulzija – V/U, U/V i bikontinuirana struktura. Kod mikrostrukture tipa U/V (Slika 1a) i V/U (Slika 1b), sferične kapi dispergovane uljane ili vodene faze, su homogeno distribuirane unutar kontinuirane vodene ili uljane faze, a na međupovršini je monomolekulski film od gusto pakovanih molekula surfaktanta. Prečnik kapi dispergovane faze mikroemulzija iznosi od 10 – 100 nm. Kod mikroemulzija sa bikontinuiranom strukturom, i voda i ulje su kontinuirane faze koje se uzajamno prožimaju, a između njih je međupovršina na kojoj se nalazi fleksibilni, kontinuirani, monomolekulski film tenzida (Slika 1b-c)(12). Očigledno je da sam naziv – *mikroemulzije*, koji su uveli *Shulman* i sar. 1959. god. (13), nije u skladu sa strukturom koja je organizovana na nanometarskom nivou. Ipak, zadržan je u stručnoj literaturi do danas.

U novijim pristupima, ovi izuzetno složeni sistemi se sagledavaju iz ugla dinamičkog karaktera njihove mikrostrukture što dodatno komplikuje fizičko-hemijsku karakterizaciju. Ističe se da su mikroemulzije jednofazni sistemi u

čijoj strukturi su prisutne fuzionisane kapi ulja ili fuzionisane kapi vode, tako da nema dispergovane faze u pravom smislu, odnosno, da mikroemulzija nije *emulzija sa malim kapima*, već kompleksna tvorevina sa međusobno isprepletanim uljanim i vodenim područjima (14,15).



Slika 1. Osnovni tipovi strukture mikroemulzija:
a) ulje u vodi ($2R = (10-100)$ nm) b) voda u ulju; c) bikontinuirana struktura; d) fotomikrografija bikontinuirane strukture dobijena elektronskom mikroskopijom (12)

Figure 1. The most commonly microemulsion microstructures:

a) oil-in-water ($2R = (10-100)$ nm); b) water-in-oil; c) bicontinuous; d) electron photomicrography of bicontinuous microstructure (12)

U pogledu veličine kapi dispergovane faze, mikroemulzije se graniče sa disperzijama micela i sa *nanoemulzijama*. Prečnik micela iznosi nekoliko nanometara (do 10 nm) i unutar agregata amfifila, za razliku od mikroemulzija, nema jasno definisanog rezervoara dispergovane faze. Kod nanoemulzija, koje se još zovu i *ultrafine emulzije*, *miniemulzije* ili *submikronske emulzije*, prečnik kapi dispergovane faze obično iznosi nekoliko stotina nanometara. Nanoemulzije su transparentni ili slabo opalescentni sistemi, a suštinski se

razlikuju od mikroemulzija po tome što su termodinamički nestabilne. Mikroemulzije su, za razliku od (makro)emulzija i nanoemulzija, termodinamički stabilni sistemi. Osim toga, zbog veličine kapi, ovi sistemi se razlikuju i po izgledu - mikroemulzije su prozirne, a emulzije imaju neproziran, mlečan izgled. Mikroemulzija se obrazuje spontano vođena težnjom sistema za uspostavljanjem termodinamičke ravnoteže. Nasuprot tome, za obrazovanje nanoemulzija i emulzija je neophodno dovođenje toplotne i/ili mehaničke energije u sistem. Osim toga, tip strukture i fizička stabilnost mikroemulzija ne zavise od postupka izrade i dužine lagerovanja, već ih određuju fizičko-hemijske osobine i koncentracija sastojaka i temperatura (7,16). Preduslov za obrazovanje mikroemulzionih sistema je uspostavljanje *ultraniskog međupovršinskog napona* ($\leq 10^{-3}$ mN/m), koji je oko 1000 puta niži nego kod emulzija i zahteva veću koncentraciju tenzida nego što je uobičajeno potrebno za obrazovanje emulzija (17). Često je potrebno da se osim *primarnog amfifila* u sistem uvede i *sekundarni amfifil* koji ima ulogu *kosurfaktanta* i koji doprinosi sniženju površinskog napona između ulja i vode (7-9).

Problem karakterizacije strukture i fizičko-hemijskih osobina mikroemulzija je u žiži interesovanja istraživača više od trideset godina. Najčešće korišćene metode i tehnike za sticanje informacija o veličini i obliku kapi, polidisperzitetu, koeficijentu difuzije, agregaciji kapi i dinamičkim koalescencijama, termodinamičkim obrazovanjima i drugim aspektima u sistemima tipa mikroemulzija, baziraju se na merenju električne provodljivosti (18) i viskoziteta (19,20), statičkom i dinamičkom rasipanju svetlosti, neutrona ili X-zraka (eng. *scattering methods*), nuklearnoj magnetnoj rezonanci (NMR), dielektričnoj relaksaciji, fluorescenciji, diferencijalnoj skenirajućoj kalorimetriji (21) i dr. Karakterizacija strukture mikroemulzija je komplikovana zbog toga što su ovi sistemi organizovani na submikronskom nivou, a s druge strane, svaka tehnika ima izvesna ograničenja. Da bi se stekla što jasnija slika o fizičko-hemijskim osobinama i strukturi mikroemulzija neophodno je da se kombinuje više različitih tehnika koje bi trebalo da su uzajamno komplementarne (7,18).

Mikroemulzije kao nosači lekovitih supstanci

Prvu studiju u kojoj je istraživana upotreba mikroemulzija kao potencijalnih vehikuluma za isporuku lekovitih supstanci objavili su *Attwood* i sar. 1974. godine (23), a tokom godina, kontinuirano je rasla zainteresovanost istraživača za ovo područje njihove primene. Glavne prednosti mikroemulzija kao potencijalnih nosača za isporuku lekovite supstance u poređenju sa drugim koloidnim nosačima su: jednostavna izrada, dugoročna stabilnost i značajan

kapacitet za solubilizaciju/rastvaranje i hidrosolubilnih i liposolubilnih sastojaka (2,3).

Mikroemulzije su dobri vehikulumi za lekovite supstance koje su teško rastvorljive u vodi i/ili teško rastvorljive u ulju. Praktično, rastvorljivost leka u mikroemulziji je često značajno veća u odnosu na čiste rastvarače, odnosno, količina solubilizovanog leka u mikroemulziji je obično veća u odnosu na maksimalnu koncentraciju solubilizovane supstance u disperziji micela. Takođe, u istraživanjima je uočeno raznovrsno ponašanje mikroemulzionih sistema u pogledu kinetike oslobađanja solubilizovanog/rastvorenog leka. Kapacitet mikroemulzija za solubilizaciju/rastvaranje lekovite supstance i njeno oslobađanje iz vehikuluma zavise od fizičko-hemijskih osobina i koncentracija sastojaka (uljana faza, vodena faza, surfaktant, kosurfaktant) i lekovite supstance, kao i od tipa strukture mikroemulzije (U/V, V/U, bikontinuirana) (2,3).

U/V mikroemulzioni sistemi značajni su pre svega za efikasnu solubilizaciju supstanci koje imaju ograničenu rastvorljivost u vodi (2). U istraživanjima je uočeno da je za povećanje rastvorljivosti hidrofobne lekovite supstance, potrebno da ona ima dobru rastvorljivost u uljanoj fazi U/V mikroemulzionog sistema. Međutim, polarna ulja u kojima je rastvorljivost liposolubilnih lekova najveća, nisu uvek ona koja mogu da formiraju U/V mikroemulzije za dati sastav (24). Liposolubilne supstance u U/V mikroemulziji se najverovatnije rastvaraju u dispergovanoj uljanoj fazi i/ili su smešteni u međupovršinskom filmu u području hidrofobnih repova molekula amfifila, i zbog toga imaju ograničenu difuziju i oslobađaju se sporo (u skladu sa koeficijentom lipidno/vodene raspodele lekovite supstance). Nasuprot tome, hidrosolubilni lekovi su predominantno rastvoreni u kontinuiranoj vodenoj fazi, difunduju bez ograničenja (proporcionalno zapreminskoj frakciji vodene faze) i oslobađanje iz vehikuluma je brzo (2,25).

V/U mikroemulzije su pogodne za solubilizaciju hidrosolubilnih aktivnih supstanci tipa peptida i nukleotida. U ovakvim sistemima vehikulum pruža izvesnu zaštitu leku od nepovoljnih uslova u GIT-u kao što su nizak pH u želucu i enzimska aktivnost. Osim toga, surfaktant i kosurfaktant iz mikroemulzionog vehikuluma često povećavaju permeabilnost bioloških membrana i resorpciju leka. Međutim, ne bi trebalo zanemariti eventualne interakcije peptida i proteina sa tenzidima, koji su obično zastupljeni u relativno visokim koncentracijama u mikroemulzionom vehikulumu, i sledstvenu denaturaciju i gubitak biološke aktivnosti leka. Rezultati ispitivanja V/U mikroemulzija ukazuju na brzo oslobađanje liposolubilnog leka iz spoljašnje uljane faze, ali i na ograničeno oslobađanje hidrosolubilnog leka iz unutrašnje vodene faze (2,25).

Bikontinuirane mikroemulzije, u principu, mogu da se optereće relativno visokim koncentracijama bilo liposolubilnih bilo hidrosolubilnih lekova, a njihova difuzija u vehikulumu i oslobađanje su relativno brzi (2,25).

Amfoterni lekovi (npr. nesteroidni antireumatici) ispoljavaju površinski aktivnost, pa mogu da interaguju sa sastojcima mikroemulzije, uz eventualno modifikovanje faznog ponašanja sistema i kinetike oslobađanja leka (2,3,26,27).

Peroralna primena mikroemulzionih sistema

U brojnim studijama istraživane su mogućnosti upotrebe mikroemulzija kao nosača za isporuku lekova koji imaju nisku biološku raspoloživost kada se primene *per os* zbog slabe rastvorljivosti ili nestabilnosti u GIT-u (2,25). Predominantno su ispitivane U/V mikroemulzije zbog toga što se kapljična struktura U/V mikroemulzija održava pri razblaživanju sa biološkim tečnostima (vodena faza). Peroralna primena V/U mikroemulzija kompromitovana je činjenicom da se one mogu destabilizovati kada se razblaže vodenom fazom, pri čemu može doći do fazne separacije ili inverzije faza, što se odražava i na distribuciju leka. Osim toga, kod V/U mikroemulzija nema jasne korelacije između veličine kapi i oralne raspoloživosti, nasuprot U/V mikroemulzijama. Ipak, istraživanja su pokazala da su V/U mikroemulzije vrlo dobri kandidati za solubilizaciju hidrofилnih aktivnih supstanci peptidne i proteinske strukture, jer im mogu pružiti zaštitu od kisele sredine u želucu i proteolize (25). Do sada je istraživana peroralna isporuka insulina, vazopresina i ciklosporina A, iz V/U mikroemulzija (28). Kao potencijalni vehikulumi za peroralnu isporuku lekova upotrebljavaju se i mikroemulzioni prekoncentrati (SMEDDS). To su izotropni rastvori ulja, surfaktanta, kosurfaktanta i lekovite supstance, koji sa odgovarajućom količinom vodene faze (tečnost u GIT-u), uz blagu agitaciju (crevna peristaltika), formiraju mikroemulziju tipa U/V. Primenom SMEDDS postignuto je značajno poboljšanje u pogledu reproduktivnosti farmakokinetičkih parametara i biološke raspoloživosti kod lekovitih supstanci koje se praktično ne rastvaraju u vodi i slabo se resorbuju iz GIT-a (ciklosporin A (29,30), simvastatin (31), koenzim Q10 (32)). Formulacije mikroemulzija i samo-mikroemulzija u kojima je rastvorena lekovita supstanca, izrađuju se u obliku mekih želatinskih kapsula, tvrdih želatinskih kapsula ili kao višedozni tečni farmaceutski preparati za peroralnu primenu.

SMEDS formulacija koja je razvijena do komercijalnog nivoa, namenjena je za peroralnu isporuku ciklosporina A (33). Ovaj hidrofobni ciklični undekapeptid je snažan imunosupresiv i primenjuje se kod transplantacije organa (bubreg, jetra) i u terapiji nekih autoimunih oboljenja (psorijaza, reumatoidni artritis). Ciklosporin A posle oralne primene ne podleže enzimskoj degradaciji u GIT-u, pa je glavni razlog za njegovu ograničenu biološku

raspoloživost i visoku inter- i intraindividualnu farmakokinetičku varijabilnost, niska i varijabilna resorpcija zbog velike molekulske mase i izražene lipofilnosti. Švajcarska kompanija *Novartis*, razvila je najpre preparat *Sandimmune*[®] za *per os* primenu ciklosporina A. To je rastvor ciklosporina A u kukuruznom ili maslinovom ulju, uz dodatak polietoksiliranih glicerida (surfaktant), koji je formulisan u obliku mekih želatinskih kapsula (sadrže po 25 mg ili 100 mg ciklosporina A) i kao višedozni tečni preparati za oralnu upotrebu (koncentracija leka je 100 mg/ml). Studije su pokazale da se primenom *Sandimmune*[®], povećala oralna raspoloživost ciklosporina A, najverovatnije usled lipolize triglicerida do parcijalnih glicerida koji pospešuju emulgovanje *in situ* i resorpciju leka. Takođe, varijabilnost farmakokinetičkih parametara je u izvesnoj meri smanjena (34,35).

Ista farmaceutska kuća je razvila i SMEDDS formulaciju pod zaštićenim nazivom *Neoral*[®]. To je rastvor ciklosporina A u samomikroemulgujućoj izotropnoj smeši mono-, di- i triglicerida iz kukuruznog ulja i nejonskog solubilizatora (PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje). *Neoral*[®] u GIT-u obrazuje mikroemulziju, tako da je lek solubilizovan u kapima nanometarskih dimenzija što značajno povećava njegovu ukupnu rastvorljivost i biološku raspoloživost (34,35).

U brojnim studijama je demonstrirana superiornost SMEDDS (*Neoral*[®]) u odnosu na uljani rastvor (*Sandimmune*[®]). Utvrđeno je da resorpcija ciklosporina A zavisi od veličine kapi dispergovane faze i prirode uljane faze. Takođe, resorpcija ovog leka iz SMEDDS-a je predvidljivija, brža i obimnija nego iz uljanog rastvora i redukovana je farmakokinetička varijabilnost (34,35). Zbog toga, *Neoral*[®] i *Sandimmune*[®] uprkos tome što se radi o istom farmaceutskom obliku (tečni preparat za peroralnu primenu i meke želatinske kapsule) i istoj koncentraciji/dozi lekovite supstance, nisu biološki ekvivalentni preparati i neophodno je prilagođavanje doze i režima doziranja, ako se tokom terapije javi potreba za zamenom jednog preparata drugim (Tabela I) (36,37). *Sandimmune*[®] i *Neoral*[®] su registrovani u Srbiji. Na svetskom tržištu, osim *Neoral*[®]-a, nalazi se još nekoliko SMEDDS formulacija sa ciklosporinom A u obliku tečnih preparata za peroralnu primenu i/ili mekih želatinskih kapsula, koji su mu biološki ekvivalentni (*Gengraf*[®] (Abbot Labs., SAD) i nekoliko generičkih lekova različitih proizvođača (Tabela I)).

Garti i sar. (38) su patentirali novu generaciju mikroemulzionih sistema, *U – mikroemulzije*. To su unapredene SMEDDS formulacije, koje mogu da obrazuju mikroemulziju sa bilo kojom količinom vode. Tokom mešanja ovih sistema sa vodenom fazom, najpre se formira V/U mikroemulzija, koja se sa daljim povećanjem sadržaja vode kontinuirano, bez separacije faza, transformiše u U/V mikroemulziju. U-mikroemulzije se mogu upotrebiti za

solubilizaciju hidrosolubilnih i liposolubilnih lekova, a pogodne su za dermalnu/transdermalnu i peroralnu primenu. Do sada su sprovedena ispitivanja U-mikroemulzija za isporuku hidrofobnog leka celekoksiba čija je resorpcija iz GIT-a veoma varijabilna (39), kao i nekih nutritivnih sastojaka (fitosteroli (40), likopen (41), lutein (42)) koji se nalaze u dijetetskim suplementima. Istraživane su transformacije mikrostrukture U-mikroemulzija tokom razblaživanja sa vodenom fazom i utvrđeno je da kod ovih sistema postoji direktna veza između mikrostrukture, kapaciteta za solubilizaciju i biološke raspoloživosti leka (39).

Tabela I. Doziranje farmaceutskih preparata ciklosporina A za peroralnu primenu (32,33)

Table I. Dosages for Cyclosporine A oral delivery (32,33)

Indikacija	Zaštićeno ime leka	Peroralna primena (mg/kg/dan)	Parenteralna primena (mg/kg/dan)
Transplantacija organa	Sandimmune ^{®a}	14-18, uz postepeno smanjenje na 5-10 tokom 1-2 nedelje	5-6
	Neoral ^{® a} ili biološki ekvivalentan generički lek*	7-9, uz postepeno smanjenje na 5-10 tokom 1-2 nedelje	-
Reumatoidni artritis	Neoral ^{® a} ili biološki ekvivalentan generički lek*	2.5–4 (u dve podeljene doze)	-
Psorijaza	Neoral ^{® a} ili biološki ekvivalentan generički lek*	2.5–4 (u dve podeljene doze)	-
*Biološki ekvivalentni lekovi tipa SMEDDS: Neoral ^{®a} (Novartis, Švajcarska), Gengraf ^{®b} (Abbott Laboratories, SAD), Cyclosporine ^b (Eon Labs, SAD), Cyclosporine ^b (Apotex Corp., SAD), Cyclosporine ^b (Pliva, Inc., Hrvatska)			

^a višedozni tečni preparat za peroralnu primenu i meke želatinske kapsule

^b meke želatinske kapsule

Mikroemulzije za dermalnu/transdermalnu isporuku lekova

Sprovedena su mnogobrojna *in vitro* i *in vivo* istraživanja potencijala različitih mikroemulzionih vehikuluma za poboljšanje isporuke lekova preko kože. Pokazalo se da mikroemulzione formulacije mogu da budu superiornije i za transdermalnu i za dermalnu isporuku aktivnih supstanci, u poređenju sa vodenim i uljanim rastvorima, hidrogelima, emulzijama, liposomima ili micelama. Mikroemulzije su naročito efikasni vehikulumi/podloge za isporuku liposolubilnih lekova, ali izgleda da postoji prednost i kod primene hidrosolubilnih lekovitih supstanci preko kože. Poboljšanje kutane isporuke lekova najverovatnije se bazira na dobroj rastvorljivosti supstanci u mikroemulzionom vehikulumu. Osim toga, mikroemulzije odnosno, brojni ekscipijensi koji ulaze u njihov sastav (izopropilmiristat, izorpopilpalmitat, triacetin, izostearilizoistearat, srednjelančani trigliceridi, *oleinska kiselina*, fosfolipidi, etanol, propilenglikol, 1-dekanol, 1-oktanol), su poznati kao inhenseri permeacije. Uočeno je da maksimalna brzina isporuke leka iz njegovog vehikuluma, zavisi od unutrašnje mobilnosti leka u vehikulumu, koju određuju sastav i unutrašnja struktura mikroemulzije. Međutim, još uvek nije u potpunosti rasvetljena korelacija između mikroemulzione strukture/sastava i potencijala za isporuku leka (43,44).

Uprkos brojnim *in vitro* i *in vivo* studijama mikroemulzionih sistema za isporuku lekova preko kože, ovaj aspekt nije još uvek komercijalizovan. Glavni razlog je visoka koncentracija tenzida i moguća iritacija kože na mestu primene do koje bi mogli da dovedu upotrebljeni surfaktanti. Kako bi se prevazišlo ovo ograničenje, intenzivno je razmatrana mogućnost da se formulišu mikroemulzioni sistemi na bazi lecitina. Međutim, dodatni problem koji se ovde javio je neophodnost za kosurfaktantima kao što su propanol, butanol, pentanol ili heksanol, koji su toksični. Zbog toga je najveći broj ispitivanih sistema stabilizovan nejonskim tenzidima kojima se pripisuje niži iritacioni potencijal (polisorbati, estri sorbitana, gliceridi, estri poliglicerola, polioksietilenski alkil etri, polioksietilenski alkil estri). Dodatno, i sastojci koji se ponašaju kao inhenseri permeacije mogu da povećaju rizik za iritaciju kože. Efekat mnogih inhensera zavisi od upotrebljene koncentracije, zbog čega je potrebno da se odredi optimalna koncentracija za određeni mikroemulzioni sistem (43,44).

S obzirom da su U/V, V/U i bikontinuirane mikroemulzije njutnovske tečnosti niskog viskoziteta, ispitivane su i mogućnosti da se formulacijama ovog tipa modifikuje viskozitet korišćenjem želatine (45), karbomera (46), Aerosila® (47), ksantan gume (48), odnosno da se njihova reološka svojstva prilagode nameni proizvoda. Takođe, istraživan je uticaj reoloških karakteristika (viskozitet) na potencijal za isporuku lekovite supstance, ali još uvek u literaturi nema opštih zaključaka.

Mikroemulzije za parenteralnu i oftalmološku isporuku lekova

Publikovane su i studije u kojima su načinjeni pokušaji da se prednosti mikroemulzionih vehikuluma eksploatišu za poboljšanje parenteralne i oftalmološke isporuke lekova. Iz ugla parenteralne i oftalmološke primene, pored generalnih prednosti mikroemulzionih formulacija, od značaja su i mala veličina kapi (≤ 100 nm) i nizak viskozitet, tako da su formulacije bistre, lako se filtriraju (uključujući i mogućnost sterilizacije filtracijom kroz membranske filtre) i jednostavno se primenjuju (2,3).

Tokom protekle dve decenije od strane nekoliko istraživačkih timova proučavana je potencijalna primena mikroemulzija za okularnu isporuku lekova sa ciljem prevazilaženja osnovnih nedostataka konvencionalnih preparata tipa kapi za oči kao što su niska okularna raspoloživost leka (primarno, zbog kornealne barijere) i potreba za učestalom primenom zbog brzog odstranjivanja leka sa mesta primene nazolakrimalnom drenažom. U cilju izbegavanja rizika od okularne netolerancije, ispitivane su formulacije sa maksimalno redukovanim koncentracijama surfaktanta i kosurfaktanta, a najčešće korišćeni tenzidi su poloksameri i lecitin (49). *In vivo* studije na zečevima i dobrovoljcima pokazale su produženo delovanje pilokarpina iz mikroemulzije, tako da je poboljšana njegova okularna raspoloživost i smanjena učestalost primene leka. Predloženi mehanizam produženog delovanja pilokarpina bazira se na adsorpciji kapi uljane faze U/V mikroemulzija na rožnjaču, tako da se izbegava brza eliminacija nazolakrimalnom drenažom i praktično, predstavlja rezervuar leka (49-53).

U dosadašnjim istraživanjima je pokazano da U/V mikroemulzije povećavaju rastvorljivost teško rastvorljivih lekova (npr. flurbipofen (54,55), felodipin (56), *all trans* retinolna kiselina (57)), u poređenju sa rastvorljivošću u puferima, što ih čini potencijalno značajnim vehikulumima za *i.v.* primenu ovakvih lekova. V/U mikroemulzije za *i.m.* primenu mogu da obezbede zaštitu peptidnim lekovima koji su nestabilni u biološkoj sredini (58). Glavna prepreka za opsežnije istraživanje parenteralnih mikroemulzija je sužen izbor fiziološki prihvatljivih ekscipijenasa koji se mogu primenjivati parenteralno, pre svega surfaktanta i kosurfaktanta. Takođe, istraživanja bi morala da obuhvataju i *in vivo* studije hemodinamskog odgovora (acido-bazna ravnoteža, gasovi u krvi, elektroliti plazme, arterijski krvni pritisak) nakon primene ovakvih formulacija (3).

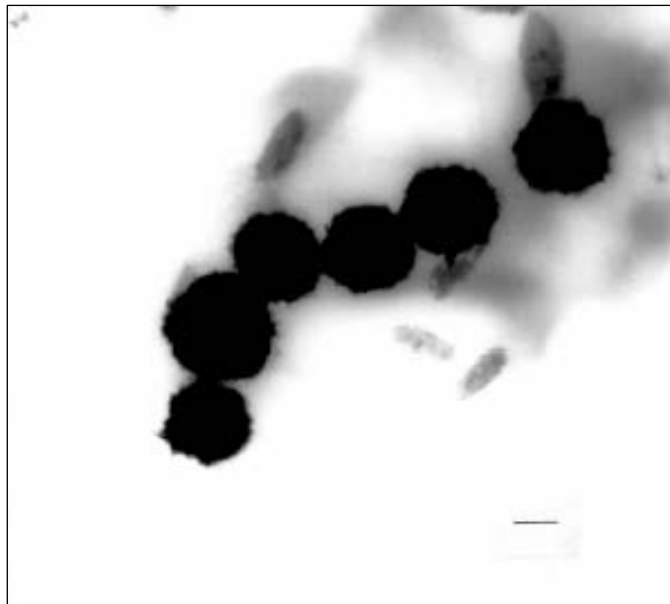
Mikroemulzije za dobijanje nanočestica

Mikroemulzije imaju jedinstvenu kombinaciju osobina (termodinamička stabilnost, dinamički karakter mikrostrukture i kapacitet za solubilizaciju

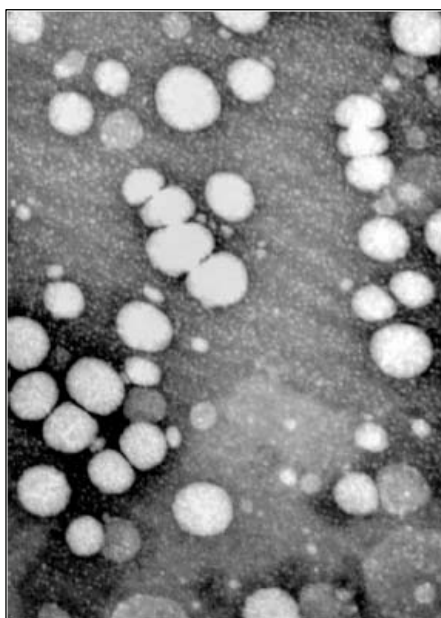
sastojaka različite polarnosti) na kojima se temelji njihova primena kao reaktora za dobijanje nanočestica (4-6,15,59).

Nanočestice dobijene iz mikroemulzija uglavnom imaju prečnik koji je u najvećoj meri određen prečnikom dispergovane faze upotrebljene mikroemulzije, i ujednačene su veličine (nizak indeks polidisperziteteta). Osim toga, *scale up* je relativno jednostavan ukoliko se reakcioni sistem optimizira na odgovarajući način. Generalni nedostaci ovog pristupa za dobijanje nanočestica potiču od visoke koncentracije surfaktan(a)ta i kosurfaktan(a)ta, pa se preporučuje upotreba biokompatibilnih rastavarača (npr. dietilenglikol monoetiletar, etanol, izopropanol) i nejonskih surfaktanata tipa polioksietilenskih alkil etara i estara, poloksamera, polisorbata i amfoternih fosfatidilholina. Pored toga, prečišćavanje suspenzije nanočestica i njihovo izolovanje iz reakcionog medijuma, obično ultrafiltracijom, diultrafiltracijom, ultracentrifugiranjem ili dijalizom, može značajno da poveća troškove dobijanja, a za dobijanje nanočestica u suvom obliku potreban je naknadni proizvodni proces u smislu uklanjanja velikih količina vode (evaporacija u vakuumu ili liofilizacija) (4-6,15,59).

Gasco i sar. (60) su početkom 1990-tih razvili metodu za dobijanje čvrstih lipidnih nanočestica iz U/V mikroemulzija. Masna faza ovih mikroemulzija su masne kiseline i/ili gliceridi sa tačkom topljenja iznad 50 °C (čvrsti lipidi). Lipidi i vodena faza koja sadrži smešu lecitina (surfaktant) i žučnih soli i butanola (kosurfaktanti), odvojeno se zagreju na 60-70 °C, a zatim se pomešaju i nastaje U/V mikroemulzija. Vruća mikroemulzija se nakon toga postepeno rasprši u velikoj količini hladne vode (2-3 °C). Usled razblaživanja vodom i sniženja temperature ispod tačke topljenja uljane faze, mikroemulzija se razrušava, a dispergovana lipidna faza rekristališe formirajući lipidne nanočestice. Mikroemulziona tehnika primenjena je za dobijanje SLN kao nosača za teško rastvorljive lekove (paklitaksel (taksol) (61), ciklosporin A (62)). SLN sa ciklosporinom A imale su prečnik ispod 300 nm (Slika 2), a u čestice je inkorporirano do 13 % leka (62). Ista tehnika primenjena je i za dobijanje biokompatibilnih SLN od emulgjućeg voska i nejonskih tenzida tipa polioksietilenskih alkil etara. Ovaj tip SLN ispitivane su kao potencijalni nosači za ciljnu isporuku tiamina u CNS. SLN su obložene tiaminom, a srednji dijametar čestica iznosio je oko 70 nm (Slika 3), sa niskim indeksom polidisperziteteta (63). Ova metoda primenjena je i za dobijanje katjonskih SLN uvođenjem stearylamina u lipidnu fazu, uz surfaktante nejonskog tipa, ili je u masnoj fazi emulgjući vosak, a mikroemulzija je stabilizovana katjonskim tenzidom (cetiltrimetilamonijumbromid). Katjonske SLN se ispituju kao potencijalni nosači u genskoj terapiji za isporuku DNA koja se preko specifičnih liganada vezuje za površinu nanočestica (64,65).

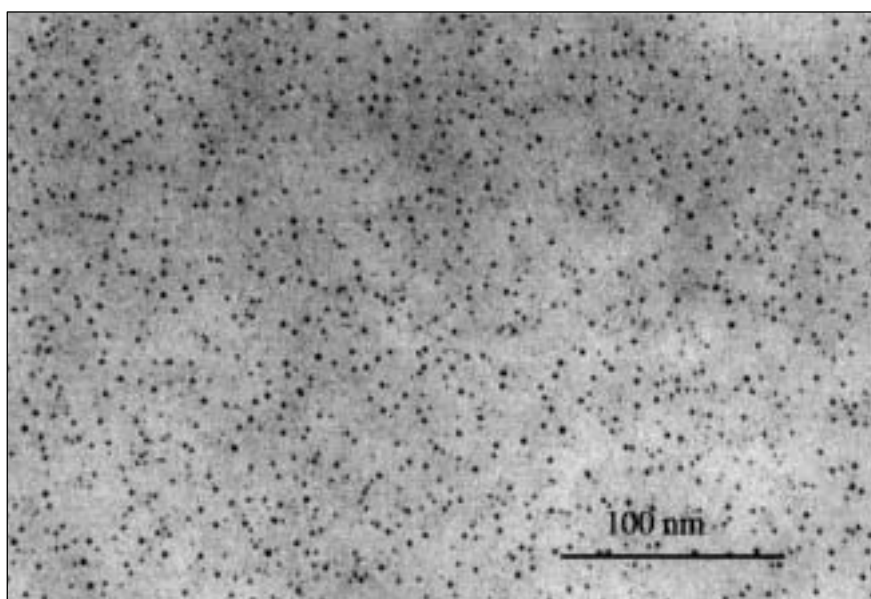


Slika 2. Fotomikrografija SLN sa ciklosporinom A (bar - 100 nm) (58)
Figure 2. Photomicrography of SLN containing Cyclosporine A (bar - 100 nm) (58)



Slika 3. Fotomikrografija SLN obloženih tiaminom (59)
Figure 3. Photomicrography of thiamine-coated SLN (59)

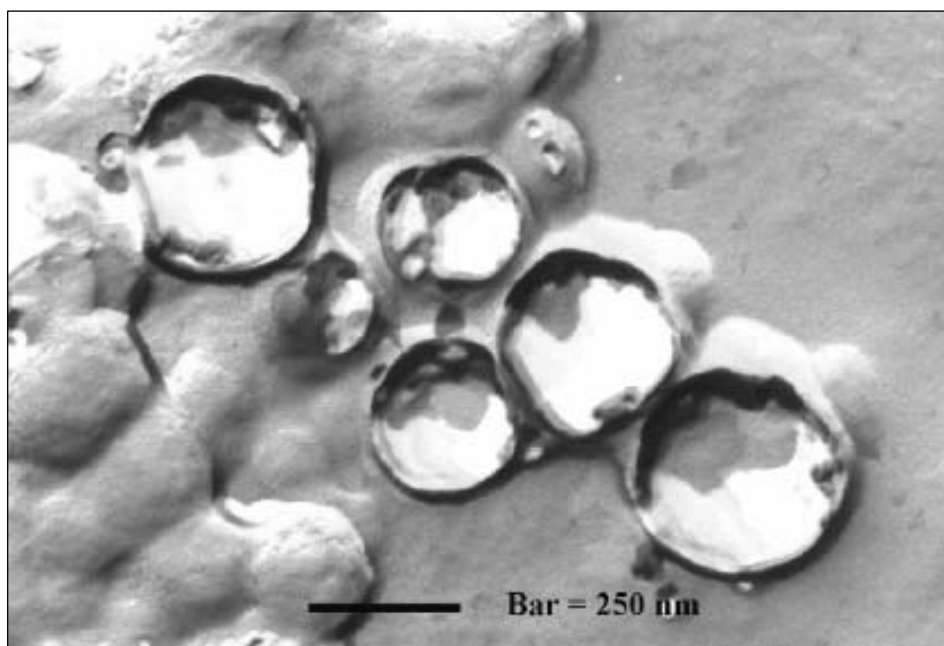
Mikroemulzije su upotrebljene i za dobijanje nanočestica hidrofobnih lekova njihovom direktnom precipitacijom u vodenom jezgru V/U mikroemulzija (*tehnika mikroemulgovanja-metod difuzije rastvarača*) (66,67). Najpre se hidrofobna lekovita supstanca rastvara u nepolarnoj/uljanoj fazi U/V mikroemulzije. Mikroemulzija se zatim razblaži sa vodom. Tokom razblaživanja, dispergovana nepolarna faza difunduje u spoljašnju, što drastično smanjuje rastvorljivost leka i dovodi do njegove precipitacije i obrazovanja suspenzije nanočestica. Ovaj postupak je uspešno primenjen za dobijanje nanočestica nimesulida (66) i grizeofulvina (67). Nanočestice nimesulida dobijene su u biokompatibilnom mikroemulzionom sistemu lecitin/izopropilmiristat/voda/*n*-butanol ili izopropanol. Dijametar nanočestica bio je 4,5 – 6 nm sa uskom distribucijom (Slika 4), i nije zavisio od formulacionih parametara (66). Međutim, ovom tehnikom dobijene su nanočestice grizeofulvina manje od 100 nm sa niskim polidisperzitetom tek kada je izvršena optimizacija koncentracije kosurfaktanta. Takođe, brzina rastvaranja grizeofulvina iz nanočestica, je trostruko povećana (67).



Slika 4. Fotomikrografija nanočestica nimesulida dobijenih metodom difuzije rastvarača (62)

Figure 4. Photomicrography of nimesulide nanoparticles obtained by solvent-diffusion method (62)

Gasco i Trotta (4) su razvili jednostavnu metodu za dobijanje poli(alkilcijanoakrilatnih) nanokapsula u farmaceutski prihvatljivim mikroemulzijama V/U tipa (*metoda polimerizacije na međupovršini*). U mikroemulzionom reakcionom medijumu cijanoakrilatni monomer, aktiviran inicijatorom (jon ili radikal), podleže polimerizaciji. Polimer se formira *in situ* tako da polimerna membrana prati konture unutrašnje faze V/U mikroemulzije (Slika 5). Ispitivanja su pokazala da ukoliko se lekovita supstanca doda posle polimerizacije dolazi do njene sorpcije na površini nanokapsula u stepenu koji zavisi od afiniteta između polimera i leka. Ako se lek uvede u sistem pre polimerizacije dolazi do njegove inkapsulacije u unutrašnjost nanokapsule. Utvrđeno je da efikasnost u pogledu inkapsulacije leka zavisi od njegove relativne molekulske mase i naelektrisanja (68). Visoka efikasnost inkapsulacije ovom metodom uočena je kod hidrofilnih lekova tipa peptida i proteina (npr. 95 % za insulin) (69).



Slika 5. Fotomikrografija poli(etil 2-cijanoakrilatnih) nanokapsula dobijenih metodom polimerizacije na međupovršini (64)
Figure 5. Photomicrography of poly(ethyl 2-cyanoacrylate) nanocapsules obtained by interfacial polymerisation (64)

Osnovni pravci u daljem istraživanju mikroemulzija

Istraživači predviđaju da će formulacije na bazi mikroemulzija i SMEDDS postati značajan deo tržišta lekova u skoroj budućnosti. Još uvek naznačajniji generalni problem, u vezi sa formulisanjem mikroemulzionih vehikuluma odnosi se na prihvatljivost ekscipijenasa, pre svega surfaktanata, jer su neophodni u relativno visokim koncentracijama. To dovodi u pitanje biološku prihvatljivost i ekonomičnost ovih sistema. Zbog toga se akcent stavlja na istraživanje mikroemulzionih formulacija u čiji sastav ulaze ekscipijensi sa *stepenom čistoće za ishranu* (eng. *food grade*), odnosno, sa statusom *bezbednih za peroralnu primenu* (eng. *orally safe*) ili su *generalno prepoznati kao bezbedni* (eng. *Generally Recognised As Safe - GRAS*). Od posebnog značaja su fosfatidilholini i novije, biokompatibilne površinski aktivne supstance tipa glicerida, alkil poliglukozida, estara saharoze, estara poliglicerola. Sa druge strane, ulažu se napor da se na osnovu studija faznog ponašanja sistema i primenom *in silico* optimizacionih metoda (70-72), formulišu farmaceutski prihvatljive mikroemulzije sa minimalnim sadržajem tenzida i sa predvidljivim ponašanjem u biološkoj sredini.

Literatura

1. Paul BK, Moulik SP. Uses and application of microemulsions. *Current Science* 2001; 80: 990 – 1001.
2. Malmstein M. Microemulsion in pharmaceuticals. In: Kumar P, Mittal KL. eds. *Handbook of Microemulsion: Science and Technology*. New York, Basel: Marcel Dekker, 1999: 755 – 72.
3. Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv. Drug. Del. Rev.* 2000; 45: 89–121.
4. Gasco MR, Trotta M. Nanoparticles from microemulsions. *Int. J. Pharm.* 1986; 29: 267–68.
5. Datea AA, Patravale VB. Current strategies for engineering drug nanoparticles. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2004; 9: 222 – 35.
6. Reis C P, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2006; 2: 8– 21.
7. Ezrahi S, Aserin A, Garti N. Aggregation behaviour in one-phase (Winsor IV) microemulsion systems. In: Kumar P, Mittal KL. eds. *Handbook of Microemulsion: Science and Technology*. New York, Basel: Marcel Dekker, 1999: 185 – 246.

8. Sjoblom J, Lindbergh R, Friberg SE. Microemulsions - phase equilibria characterization, structures, applications and chemical reactions. *Advances in Colloid and Interface Science* 1996; 95: 125-287.
9. Kahlweit M. Microemulsions. *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. C* 1999; 95: 89 – 115.
10. Danielsson I, Lindman B. The definition of a microemulsion. *Colloids and Surfaces* 1981; 3: 391 – 92.
11. Evans DF, Wennerström H. *The Colloidal Domain: Where Chemistry, Physics, Biology and Technology Meet*. New York: VCH, 1994.
12. Strey R. Microemulsion microstructure and interfacial curvature. *Colloid Polym Sci* 1994; 272: 1005 – 19.
13. Schulman JH, Stoeckenius W, Prince LM. Mechanism of formation and structure of micro emulsions by electron microscopy. *J. Phys. Chem.* 1959; 63: 1677 – 80.
14. Moulik SP, Paul BK. Structure, dynamics and transport properties in microemulsions. *Adv. Colloid Interface Sci.* 1998; 78: 78 – 99.
15. Lopez-Quintela MA, Tojo C, Blanco MC, Garcia Rio L, Leis JR. Microemulsion dynamics and reactions in microemulsions. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 2004; 9: 264 – 78.
16. Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma MJ. Nano-emulsions. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 2005; 10: 102 – 10.
17. Wennerstrom H, Balogh J, Olsson U. Interfacial tensions in microemulsions. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 2006; 291: 69–77.
18. Primorac M, Stupar M, Vasiljević D, Milić-Aškračić J. Conductivity study of the microemulsion system water-Crodafos N3-Volpo N5-glycerolparaffin oil. *Pharmazie* 1994; 49 (H.9): 695-6.
19. Primorac M, Stupar M, Vuleta G, Vasiljević D. Rheological properties of oil/water microemulsions. *Pharmazie* 1992; 47 (H.8): 645-6.
20. Primorac M, Đaković Lj, Stupar M, Vasiljević D. The influence of temperature on the rheological behaviour of microemulsions. *Pharmazie* 1994; 49 (H.10): 780-1.
21. Primorac M, Stupar M. Differential scanning calorimetry of microemulsions. *Farm. vestn.* 1995; 46: 281-2.
22. Kahlweit M, Strey R, Haase D, Kunieda H, Schmeling T, Faulhaber B et al. How to study ing microemulsions. *J. Colloid Interface Sci.* 1987; 118: 436 - 53.
23. Attwood D, Currie LRJ, Elworthy PH. Studies of solubilized micellar solutions. I Phase studies and particle size analysis of solutions with nonionic surfactants. *J. Colloid Interface Sci.* 1974; 46: 249 – 56.
24. Warisnoicharoen W, Lansley AB, Lawrence MJ. Nonionic oil-in-water microemulsions: the effect of oil type on phase behaviour. *Int. J. Pharm.* 2000; 198: 7–27.
25. Spemath A, Aserin A. Microemulsions as carriers for drugs and nutraceuticals. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2006; 128-130: 47–64.

26. Đorđević Lj, Primorac M, Stupar M, Krajisnik D. Characterization of caprylocaproyl macroglycerides based microemulsion drug delivery vehicles for an amphiphilic drug. *Int. J. Pharm.* 2004; 271: 11-9.
27. Đorđević Lj, Primorac M, Stupar M. In vitro release od diclofenac diethylamine from caprylocaproyl macroglycerides based microemulsions. *Int. J. Pharm.* 2005; 296: 73-9.
28. Ritschel WA. Microemulsions for improved peptide absorption from the gastrointestinal tract. *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1991; 13: 205 – 20.
29. Kovarik JM, Mueller EA, van Bree JB, Tetzloff W, Kutz K. Reduced inter and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation, *J. Pharm. Sci.* 1994; 83: 444–6.
30. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Tetzloff W, Grevel J, Kutz K. Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *Pharm. Res.* 1994; 11: 301–4.
31. Kang BK, Lee JS, Chon SK, Jeong SY, Yuk SH, Khang G, Lee HB, Cho SH. Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs. *Int. J. Pharm.* 2004; 274: 65 - 73.
32. Kommuru TR, Gurley B, Khan MA, Reddy IK. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment. *Int. J. Pharm.* 2001; 212: 233-46.
33. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Kutz K. The pharmacokinetics of Sandimmune Neoral: a new oral formulation of cyclosporine, *Transplant. Proc.* 26 1994; 2935–9.
34. Ritschel WA. Microemulsion technology in the reformulation of cyclosporine: the reason behind the pharmacokinetic properties of Neoral. *Clin. Transplant.* 1996; 10: 364–73.
35. Noble S, Markham A. Cyclosporin: a review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral), *Drugs* 1995; 50: 924–41.
36. Drug Information for the Health Care Professional, USP DI, Volume I, 20th ed. Englewood, CO: Micromedex. 2000;1163-9.
37. Riley MR, Hebel KE, et al. *Drug Facts and Comparisons*. St. Louis: Wolters Kluwer. 2000;KU-5,KU-52,1553-8.
38. Garti N, Aserin A, Spernath A, Amar I. US Pat Appl Publ US 2003232095 A1 20031218; 2003.
39. Garti N, Avrahami M, Aserin A. Improved solubilization of Celecoxib in U-type nonionic microemulsions and their structural transitions with progressive aqueous dilution. *J Colloid Interface Sci* 2006; 299: 352-65.

40. Spernath A, Yaghmur A, Aserin A, Hoffman RE, Garti N. Self-Diffusion NMR Studies of Phytosterols Solubilization Capacity and Microstructure Transitions in Winsor IV Food-Grade Microemulsions. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51: 2359-64.
41. Spernath A, Yaghmur A, Aserin A, Hoffman RE, Garti N. Food-grade microemulsions based on nonionic emulsifiers: media to enhance lycopene solubilization. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50: 6917-22.
42. Amar I, Aserin A, Garti N. Solubilization patterns of lutein and lutein esters in food grade nonionic microemulsions. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 4775-81.
43. Kogan A, Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2006; 123-126: 369-85.
44. Kreilgaard M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002; 54 (1 Suppl): 77S–98S.
45. Zhao X-Y, Cao Q, Zheng L-Q, Zhang G-Y. Rheological properties and microstructures of gelatin-containing microemulsion-based organogels. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 2006; 281: 67–73.
46. Chena H, Moub D, Dub D, Changa X, Zhua D, Liu J, Xub H, Yang X. Hydrogel-thickened microemulsion for topical administration of drug molecule at an extremely low concentration. *Int. J. Pharm. Pharmaceutical Nanotechnology* 2007; xx: xxx-xxx. (u štampi)
47. E. Peira, P. Scolari, M.R. Gasco, Transdermal permeation of apomorphine through hairless mouse skin from microemulsions. *Int. J. Pharm.* 2001; 226: 47–51.
48. Chen H, Chang X, Du D, Li J, Xu H, Yang X. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery. *Int. J. Pharm.* 2006; 315: 52-8.
49. Vandamme Th.F. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. *Progress in Retinal and Eye Research* 2002; 21: 15–34.
50. Aviv H, Friedman D, Bar-Ilan A, Vered M. Submicron emulsions as ocular drug delivery vehicles. *PCT WO 94/05298*.
51. Anselm C. Submicron emulsion as ocular delivery system for adaprolol maleate, a soft β -blocker. *Pharm. Res.* 1993; 10: S205.
52. Melamed S, Kurtz S, Greenbaum A, Haves JF, Neuman R, Garty N. Adaprolol maleate in submicron emulsion, a novel soft β -blocking agent, is safe and effective in human studies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35: 1387-92.
53. Garty N, Lusky M. Pilocarpine in submicron emulsion formulation for treatment of ocular hypertension: a phase II clinical trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35: 2175-9.
54. Park K-M, Lee M-K, Hwang K-J, Kim C-K. Phospholipid-based microemulsions of flurbiprofen by the spontaneous emulsification process, *Int. J. Pharm.* 183, 1999, 145-54.

55. Park K-M, Kim C-K. Preparation and evaluation of flurbiprofen-loaded microemulsion for parenteral delivery, *Int. J. Pharm*, 181, 1999, 173-79.
56. von Corswant C, Thoren P, Engstrom S. Triglyceride-based microemulsion from intravenous administration of sparingly soluble substances. *J. Pharm. Sci.* 1998; 87: 200-8.
57. Hwang SR, Lim S-J, Park J-S, Kim C-K. Phospholipid-based microemulsion formulation of all-trans-retinoic acid for parenteral administration, *Int. J. Pharm.* 2004; 276: 175-83.
58. Gasco MR, Pattarino F, Lattanzi F. Long-acting delivery systems for peptides: reduced plasma testosterone levels in male rats after a single injection, *Int. J. Pharm*, 1990; 62: 119-23.
59. Marengo E, Cavalli R, Caputo O, Rodriguez L, Gasco MR. Scale-up of the preparation process of solid lipid nanospheres. Part II. *Int. J. Pharm.* 2000; 205: 3-13.
60. Gasco MR. Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution, US Patent 5 250 236; 1993.
61. Koziara JM, Whisman TR, Tseng MT, Mumper RJ. In-vivo efficacy of novel paclitaxel nanoparticles in paclitaxel-resistant human colorectal tumors. *J. Control. Rel.* 2006; 112: 312-9.
62. Ugazio E, Cavalli R, Gasco MR. Incorporation of cyclosporin A in solid lipid nanoparticles. *Int. J. Pharm.* 2002; 241: 341-4.
63. Lockman PR, Oyewumi MO, Koziara JM, Roder KE, Mumper RJ, Allen DD. Brain uptake of thiamine-coated nanoparticles. *J. Control. Rel.* 2003; 93: 271-82.
64. Heydenreich AV, Westmeier R, Pedersen N, Poulsen HS, Kristensen HG. Preparation and purification of cationic solid lipid nanospheres—effects on particle size, physical stability and cell toxicity. *Int. J. Pharm.* 2003; 254: 83-7.
65. Zhengrong C, Mumper RJ. Topical immunization using nanoengineered genetic vaccines. *J. Control. Rel.* 2002; 81: 173-84.
66. Debuigne F, Cuisenaire J, Jeunieu L, Masereel B, Nagy JB. Synthesis of Nimesulide Nanoparticles in the Microemulsion Epikuron / Isopropyl Myristate / Water / n-Butanol or Isopropanol. *J. Colloid Interface Sci.* 2001; 243: 90-101.
67. Trotta M, Gallarate M, Carlotti ME, Morel S. Preparation of griseofulvin nanoparticles from water-dilutable microemulsions. *Int. J. Pharm.* 2003; 254:235-42.
68. Pitaksuteepong T, Davies NM, Tucker IG, Rades T. Factors influencing the entrapment of hydrophilic compounds in nanocapsules prepared by interfacial polymerisation of water-in-oil microemulsions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002; 53: 335-42.
69. Watnasirichaikul S, Davies NM, Rades T, Tucker IG. Preparation of biodegradable insulin nanocapsules from biocompatible microemulsions. *Pharm Res* 2000; 17: 684- 9.

70. Alany RG, Agatonovic-Kustrin S, Rades T, Tucker IG. Use of artificial neural networks to predict quaternary phase systems from limited experimental data. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1999; 19: 443-52.
71. Agatonovic-Kustrin S, Beresford R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2000; 22: 717-27.
72. Mendyk A, Jachowicz R. Unified methodology of neural analysis in decision support systems built for pharmaceutical technology. *Expert Systems with Applications* 2007; 32: 1124-31.

Microemulsion systems - characteristics and application in drug delivery

Ljiljana Djekic*, Marija Primorac

Department of pharmaceutical technology and cosmetology,
Faculty of pharmacy, Vojvode Stepe 450, Belgrade

Summary

During the last three decades there were intensive investigations on potential application of microemulsion colloidal vehicles in drug delivery. Researchers had put the greatest effort in investigation of oral, dermal/transdermal, ocular and parenteral delivery of drugs from microemulsions. Numerous applications of these systems lie in their unique properties: termodinamical stability, heterogenous microstructure with dynamic character, ultralow surface tension, large interface area and significant capacity for solubilisation of hydrophilic and lipophilic drugs. In general, the observations obtained within numerous studies, pointed out the efficacy of O/W, W/O and bicontinuous microemulsions, as well as *Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS)*, to improve bioavailability of drugs with low solubility and/or low permeability. Therefore, microemulsions are current reaction media for synthesis of nanoparticulate carriers of drugs (*Solid Lipid Nanoparticles (SLN)*, polymeric nanoparticles) as well as for nanoingenireng of poorly soluble drugs.

Key words: microemulsion systems for oral, dermal/transdermal, ocular or parenteral drug delivery, SMEDDS, Solid Lipid Nanoparticles, nanoingenireng of drugs, polymeric nanoparticles